

|      |                                                         |
|------|---------------------------------------------------------|
| 申請日期 | 90 年 10 月 17 日                                          |
| 案 號  | 90125697                                                |
| 類 別  | CO7C $\frac{231}{24}$ $\frac{231}{02}$ $\frac{233}{63}$ |

A4  
C4

(以上各欄由本局填註)

## 發 明 專 利 說 明 書

|            |               |                                                                                                            |
|------------|---------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 一、發明<br>名稱 | 中 文           | 那替格利尼得 (Nateglinide) 結晶之製造方法                                                                               |
|            | 英 文           |                                                                                                            |
| 二、發明<br>人  | 姓 名           | (1) 高橋大輔<br>(2) 西誠一<br>(3) 高橋里次                                                                            |
|            | 國 籍           | (1) 日本                      (2) 日本                      (3) 日本<br>(1) 日本國三重縣四日市市大字日永一七三〇<br>味之素股份有限公司東海工場內 |
|            | 住、居所          | (2) 日本國三重縣四日市市大字日永一七三〇<br>味之素股份有限公司東海工場內<br>(3) 日本國三重縣四日市市大字日永一七三〇<br>味之素股份有限公司東海工場內                       |
| 三、申請人      | 姓 名<br>(名稱)   | (1) 味之素股份有限公司<br>味の素株式会社                                                                                   |
|            | 國 籍           | (1) 日本                                                                                                     |
|            | 住、居所<br>(事務所) | (1) 日本國東京都中央區京橋一丁目一五番一號                                                                                    |
|            | 代 表 人<br>姓 名  | (1) 江頭邦雄                                                                                                   |

裝

訂

線

(由本局填寫)

|           |
|-----------|
| 承辦人代碼：    |
| 大 類：      |
| I P C 分類： |

A6

B6

本案已向：

國(地區) 申請專利，申請日期：

案號：

，☐有 ☐無主張優先權

日本

2000 年 10 月 18 日 2000-317604

☒有主張優先權

有關微生物已寄存於：

，寄存日期：

，寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

## 五、發明說明( 1 )

### 【發明背景】

本發明係有關為糖尿病治療藥之有用的 N - ( 反式 - 4 - 異丙基環己基羰基 ) - D - 苯基丙氨酸 ( 一般名，那替格利尼得。以下以那替格利尼得稱之。 ) 之製造方法，更詳細，係有關於工業上有利之那替格利尼得的晶析方法。

那替格利尼得藉由經口投與顯示有良好的降血糖作用，為有效之糖尿病治療藥而被得知 ( 特公平 4 - 1 5 2 2 1 號公報 ) 。

又，那替格利尼得具有多形結晶，其中被得知有用的為 H 型結晶 ( 參照特許第 2 5 0 8 9 4 9 號公報 ) 。

另外，合成那替格利尼得為目的，使反式 - 4 - 異丙基環己基羰基氯與 D - 苯基丙氨酸於酮系溶媒及水的混合溶媒中反應，自其反應液，根據特許第 2 5 0 8 9 4 9 號公報記載之方法，析出 H 型結晶，所析出的結晶小，分離過濾其結晶時，使用工業規模可使用之裝置，但使其分離結束仍需要很長的時間，產生並不實際的問題。

### 【發明揭示】

本發明係提供由使反式 - 4 - 異丙基環己基羰基氯與 D - 苯基丙氨酸反應取得含有那替格利尼得之反應液中，析出於工業上，可分離之結晶的方法為目的。

本發明者等，為解決上述課題而進行精密研究結果，使用酮系溶媒與水的混合溶媒為反應溶液，中和其反應液

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明( 2 )

後，藉由進行選擇晶析溫度範圍及／或選擇酮系溶媒與水的混合比，發現可析出可以工業規模過濾之結晶，進而完成本發明。

亦即，本發明係提供那替格利尼得結晶之製造方法，其包含具有反式-4-異丙基環己基羰基氯與D-苯基丙氨酸於酮系溶媒及水的混合溶媒中鹼存在下，進行反應取得那替格利尼得之反應液中，添加酸使其成為酸性，並調整溫度為58～72℃及酮系溶媒濃度之範圍為超過8wt%而未滿22wt%下，進行晶析步驟者。

又，本發明係提供藉由此製造方法而取得那替格利尼得之結晶。

### 【為實施發明之最佳形態】

為本發明之晶析操作對象的含有那替格利尼得之反應液為，將D-苯基丙氨酸溶解於氫氧化鉀等的鹼溶液中，添加酮系溶媒後，慢慢地添加反式-4-異丙基環己基羰基氯進行肖-鮑氏反應反應，反應終了後，添加酸使其為酸性之反應液。

使用於反應之D-苯基丙氨酸，以合成法取得之DL-苯基丙氨酸，例如可由乙醯化合成N-乙醯-DL-苯基丙氨酸，於此賦予酵素的醯化酶分解取得未反應之N-乙醯-D-苯基丙氨酸，加水分解合成取得。除此之外，也可以發酵法取得之L-苯基丙氨酸外消旋化，合成DL-苯基丙氨酸，與上述相同方法合成。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

### 五、發明說明 ( 3 )

使用於反應之反式 - 4 - 異丙基環己基羰基氯，所對應的羧酸之反式 - 4 - 異丙基環己烷羧酸，例如可由與磷氯化物反應取得（參照特開平 7 - 1 7 8 9 9 號公報）。又，除此之外，使其與亞磺醯氯反應等，自羧酸合成醯氯，藉由使用通常的方法合成亦可。

上述肖 - 鮑氏反應中，為反應的基質之 D - 苯基丙氨酸與反式 - 4 - 異丙基環己基羰基氯之莫耳比為 0 . 5 : 1 ~ 2 : 1，理想為 0 . 9 : 1 ~ 1 . 5 : 1 較佳。D - 苯基丙氨酸與反式 - 4 - 異丙基環己基羰基氯反應中之濃度，分別在上述比率內的情況下，換算成 D - 苯基丙氨酸濃度時，以 2 w t % ~ 1 5 w t % 較理想。

反應溫度因為抑制副反應為目的，而以 2 0 ℃ 以下，理想為 1 5 ℃ 以下較佳。

鹼以氫氧化鉀較理想，但可使用氫氧化鈉等鹼金屬及其他鹼性物質。特別是使反應中反應液之 pH 保持於 1 0 ~ 1 3 . 9 為佳。為使其保持於此範圍，於反應中反應液添加鹼性劑亦可。

前記肖 - 鮑氏反應時及自反應液之晶析操作時所使用的酮系溶媒，可使用丙酮，丁酮等，但考量到晶析，分離後進行溶媒的回收，反應時之溶媒與晶析時之溶媒為相同者較佳，於反應時之反應收率及處理的點看來，丙酮為最佳。

又，水與酮系溶媒的比率（重量比）為 1 0 : 1 ~ 0 . 5 : 1，理想為由收率的觀點來看，6 : 1 ~ 1 : 1

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

## 五、發明說明 ( 4 )

較佳。通常，本反應中之酮系溶媒係為使反應進行而為必須。惟，於反應中大量使用丙酮，將提高副生成物的比率，因此控制反應時所使用之酮系溶媒量較理想。

為自目的之前記肖－鮑氏反應終了後得到之反應液中取得目的之那替格利尼結晶，於反應液中加入酸使其為酸性再進行晶析即可。加入反應液中之酸為，能使反應液成為酸性者即可，可使用鹽酸，硫酸等，但以鹽酸較理想。晶析液之 pH 只要為酸性即可，理想為 pH 在 2 以下，更理想為 pH 在 1.5 以下。

為析出本發明目的之濾過性良好的結晶，必須調整取得之反應液中酮系溶媒的濃度。因如上述於反應液中添加酸，為使晶析液成為目的之酮系溶媒濃度，通常必須於反應液中加入酮系溶媒。又，於反應液中加入酸，或於酸中加入反應液也無妨。又，以酸使酮系溶媒成為酸性後加入，或加入酮系溶媒後再加入酸也無妨。

根據上述理由，反應中相對於酮系溶媒的水之比率，通常較本發明之晶析操作時所需要的總酮系溶媒的比率低。因此，實施本發明時，中和反應液後，追加添加酮系溶媒，調整酮系溶媒的濃度而較理想的情況多。

晶析操作，如上述應需要調整酮系溶媒的濃度為超過 8 w t %，未滿 22 w t %，理想為調整至 12 ~ 16 w t %，設定晶析溫度之範圍為 58 ~ 72 °C，使結晶析出。又，晶析溫度設定為目的之溫度後，添加晶種也無妨。晶析可為攪拌晶析，也可為靜置晶析，但攪拌晶析於晶

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明 ( 5 )

析後的操作較容易。

本發明中，使酮系溶媒的濃度為 8 w t % 以下，未滿 22 w t % 時，析出結晶的濾過性良好，可使過濾於工業規模下短時間內進行。

又，晶析溫度為 58℃～72℃，析出結晶的濾過性良好，可使過濾於工業規模下短時間內進行。

最理想為，使反應液中之酮系溶媒的濃度成為 10～20 w t % 進行反應，緊接著中和後，於反應液中添加酮系溶媒，使液中之酮系溶媒的濃度成為 12～16 w t % 而進行晶析。

晶析時的晶析時間（結晶熟成時間）為 10 分至 24 小時，理想為 30 分至 3 小時左右。

根據規定於本發明之方法的溫度及酮系溶媒的比率進行晶析，與以往的結晶相同，析出聚集多數針狀結晶而形成一束之結晶，相較於以往的結晶，結晶大幅成長，可取得具有沉澱性，平均長徑為 1 mm 至 5 mm，平均短徑為 0.1 mm 至 0.5 的濾過性良好之結晶。

析出之結晶，以離心分離器等與母液溶媒進行分離，可使其離析。

於本發明所取得之結晶，特別是使用於工業規模被使用之分離器分離時，於短時間內結束過濾的同時，可取得過濾後母液附著較少之結晶，可有效率取得精製度高之結晶。

以上述方法取得的那替格利尼得之結晶，實際以醫藥

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

## 五、發明說明( 6)

品的原料使用時，例如根據特許第 2 5 0 8 9 4 9 號公報所記載的方法等，可再結晶且再精製。

以下，藉由實施例及比較例進行本發明更詳細之說明，本發明並不被以下的實施例所限定。

### 實施例 1

D - 苯基丙氨酸 2 4 . 3 6 g 溶解於水 1 5 5 g 及 1 0 w t % K O H 水溶液 9 3 . 9 g 中，加入丙酮 7 0 . 4 g 。此溶液中將反式 - 4 - 異丙基環己基羰基氯 2 2 . 7 7 g 以 1 . 5 小時緩慢加入。其間，為保持反應液的 p H 在 1 3 . 7 ~ 1 4 . 3 而添加 1 0 w t % K O H 水溶液 7 1 . 8 g ，且為保持溫度在 1 5 ℃ 以下而一邊冷卻一邊進行，取得含有那替格利尼得之醯基化反應液 4 3 8 . 2 g 。

取得之醯基化反應液的一部分 ( 2 0 2 . 5 g ) 中為調整濃度，加入水 1 2 . 6 m l 及丙酮 1 1 . 0 g 後，將 3 5 w t % H C l 水溶液 1 2 . 0 g 及水 6 0 . 2 g 的混合液以 1 . 5 小時添加。取得之晶析漿料 ( 丙酮濃度 1 4 . 6 w t % ) 於 6 6 ℃ 下攪拌一晚，漿料具有沉澱性，停止攪拌並分離沉澱之結晶，以顯微鏡觀察，取得針狀結晶成為束狀之結晶。此些集合晶的大小，平均寬度約 0 . 2 m m ，長度約 2 m m 。又，取得之結晶以粉末 X 繞射線分析，被確認存在 8 . 1 ° 、 1 3 . 1 ° 、 1 9 . 6 ° 、 1 9 . 9 ° ( 2  $\theta$  ) 的繞射峰值，被確認為 H 型結晶。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明 ( 10 )

表 1

|        | 丙酮濃度<br>(wt%) | 晶析溫度<br>(°C) | 沉澱性  | 顯微鏡觀察     |
|--------|---------------|--------------|------|-----------|
| 比較例 3  | 8             | 45           | 無    | 與比較例 1 相同 |
| 比較例 4  | 8             | 55           | 無    | 與比較例 1 相同 |
| 實施例 2  | 10            | 70           | 有    | 與實施例 1 相同 |
| 比較例 5  | 11.5          | 57           | 無    | 與比較例 1 相同 |
| 實施例 3  | 12            | 65           | 有    | 與實施例 1 相同 |
| 實施例 4  | 12            | 70           | 有    | 與實施例 1 相同 |
| 比較例 6  | 13            | 55           | 無    | 與比較例 1 相同 |
| 實施例 5  | 13            | 60           | 有    | 與實施例 1 相同 |
| 比較例 7  | 13.5          | 73           | (油狀) | (油狀)      |
| 比較例 8  | 14            | 50           | 無    | 與比較例 1 相同 |
| 實施例 6  | 14            | 72           | 有    | 與實施例 1 相同 |
| 比較例 9  | 14.5          | 73           | (油狀) | (油狀)      |
| 比較例 10 | 14.5          | 78           | (油狀) | (油狀)      |
| 實施例 7  | 14.6          | 66           | 有    | 與實施例 1 相同 |
| 實施例 8  | 15            | 60           | 有    | 與實施例 1 相同 |
| 實施例 9  | 16            | 65           | 有    | 與實施例 1 相同 |
| 實施例 10 | 16            | 67           | 有    | 與實施例 1 相同 |
| 比較例 11 | 20            | 50           | 無    | 與比較例 1 相同 |
| 實施例 11 | 20            | 58           | 有    | 與實施例 1 相同 |
| 比較例 12 | 22            | 65           | (油狀) | (油狀)      |
| 比較例 13 | 22            | 73           | (油狀) | (油狀)      |

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明 ( 14 )

由以上的實施例及比較例的結果明示，藉由使用本發明之結晶製造方法中之晶析條件使結晶析出而生成濾過性良好之結晶，於工業規模製造的情況下，也可有效率的自反應液中離析那替格利尼得之結晶。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

四、中文發明摘要 (發明之名稱：那替格利尼得 (Nateglinide) 結晶之製造方法)

本發明係提供那替格利尼得結晶之製造方法，其包含具有反式-4-異丙基環己基羰基氯與D-苯基丙氨酸於酮系溶媒及水的混合溶媒中鹼存在下，進行反應取得那替格利尼得之反應液中，添加酸使其成為酸性，並調整溫度為58～72℃及酮系溶媒濃度之範圍為超過8wt%而未滿22wt%下，進行晶析步驟者。此製造方法為工業上有利之那替格利尼得的晶析方法。

英文發明摘要 (發明之名稱： )

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

## 五、發明說明 ( 7 )

### 比較例 1

與實施例 1 同樣所取得之醯基化反應液，丙酮濃度 8 w t %，溫度 4 5 °C 下攪拌一晚進行晶析。取得之漿料無沉澱性，以顯微鏡觀察，針狀晶雖為束狀，相較於實施例 1 所取得之結晶，一個一個的針狀晶為小型且很少有束狀形態。此些大小，平均寬度約 0 . 0 2 m m，長度約 0 . 1 m m。

### 比較例 2

與實施例 1 同樣所取得之醯基化反應液，調整丙酮濃度為 2 2 w t %，溫度 7 3 °C 下攪拌一晚，但成油化，並無結晶化。

### 實施例 2 ~ 1 1 及比較例 3 ~ 1 3

以下，變更實施例 1 中之丙酮濃度與晶析濃度，針對藉由進行與實施例 1 同樣的反應與晶析操作取得之實施例 2 ~ 1 1 與比較例 3 ~ 1 3 的各漿料，觀察結晶的沉澱狀態，取得之結晶更以顯微鏡進行觀察。

### 實施例 1 2

(分離性評價 1：丙酮濃度 1 4 w t %，晶析溫度 6 5 °C)

使用容量 2 K L 的反應晶析罐，D - 苯基丙氨酸 3 8 . 1 4 k g 與反式 - 4 - 異丙基環己基羰基氨

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 ( 8 )

40.1 kg，相對於其的水，10 wt % KOH 水溶液，丙酮的各量與實施例 1 同樣的比率使用並進行醯基化反應，取得含有那替格利尼得之醯基化反應液 728 kg。於水 249 L 與 35 wt % HCl 水溶液 45.1 kg 的混合液中添加上述取得之反應液，更添加丙酮 62 L 調整總丙酮濃度為 14.4 wt %，溫度 63 ~ 65 °C 下經 17 小時攪拌熟成後，冷卻至 30 °C。取得之漿料以顯微鏡觀察後，針狀晶為凝集狀態。總量約 1200 L 之漿料分 3 次每次以約 400 L，於籃子直徑 36 吋的離心分離機中進行固液分離。漿料的固液分離後，分離機內的結晶分別以 150 L 的水洗淨。注入洗淨水後，直到沒有濾液，平均需要約 16 分鐘。

於 3 次的分離所取得之濕結晶的合計重量為 104.9 kg，此結晶的 105 °C，2 小時的平均乾燥減少量為 35.9 %。

比較例 14：

(分離性評價 2：丙酮濃度 8 wt %，晶析溫度 45 °C)

與實施例 12 使用同一設備，D-苯基丙氨酸於相同規模下，進行醯基化反應，取得含有那替格利尼得之醯基化反應液 727 kg，調整此使丙酮濃度為 8 wt %，溫度 45 °C 下經 17 小時攪拌熟成後，冷卻至 30 °C。

取得之漿料以顯微鏡觀察，結晶雖為針狀晶，幾乎不

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 ( 9 )

凝集。

總量約 1 2 0 0 L 之漿料分 4 次每次以約 3 0 0 L，以離心分離機進行固液分離。分離取得之結晶分別以 1 1 0 L 的水洗淨。注入洗淨水後，直到沒有濾液，平均需要約 3 0 分鐘。

於 4 次的分離所取得之濕結晶的合計重量為 1 6 2 . 3 k g，此結晶的平均乾燥減少量為 6 0 . 8 %。

整理實施例 2 ~ 1 1 及比較例 3 ~ 1 3 的各結果，表示於表 1。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 六、申請專利範圍

第 90125697 號 專 利 申 請 案

中文申請專利範圍修正本

民國 94 年 11 月 3 日修正

1 . 一種那替格利尼得 (Nateglinide, N - (反式 - 4 - 異丙基環己基羰基) - D - 苯基丙氨酸) 結晶之製造方法, 其特徵為包含反式 - 4 - 異丙基環己基羰基氯與 D - 苯基丙胺酸於選自丙酮及甲基乙基酮的酮系溶媒及水的混合溶媒中鹼存在下, 於 pH 10 ~ 14.3, 溫度為 20 °C 以下進行反應所取得的含有那替格利尼得之反應液中, 添加酸使其成為酸性, 並調整溫度為 58 ~ 72 °C 及酮系溶媒濃度之範圍為超過 8 w t % 而未達 22 w t % 下, 進行 10 分鐘至 24 小時晶析步驟者。

2 . 如申請專利範圍第 1 項之製造方法, 其中該酮系溶媒濃度之調整, 藉由於該反應液中添加酮系溶媒進行。

3 . 如申請專利範圍第 1 項之製造方法, 其中該酮系溶媒濃度之調整, 藉由於該醯基化反應液中添加丙酮進行。

4 . 如申請專利範圍第 1 項之製造方法, 其中該酮系溶媒全為丙酮, 該晶析時的反應液中之丙酮濃度為 12 ~ 16 w t % 。

5 . 如申請專利範圍第 1 項之製造方法, 其中該結晶為 H 型結晶。

6 . 一種那替格利尼得的結晶, 其為藉由如申請專利範圍第 1 項之方法所得的那替格利尼得之結晶, 其特徵為

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 六、申請專利範圍

該結晶之平均長徑為 1 m m 以上，平均短徑為 0 . 1 m m 以上。

7 . 如申請專利範圍第 6 項之結晶，其中該結晶為 H 型結晶。

8 . 一種經凝集的那替格利尼得結晶之製造方法，其特徵為包含將反式 - 4 - 異丙基環己基羰基氯與 D - 苯基丙胺酸於選自丙酮及甲基乙基酮的酮系溶媒及水的混合溶媒中且鹼存在下，於 p H 1 0 ~ 1 4 . 3，溫度為 2 0 ℃ 以下進行反應所取得的含有那替格利尼得之反應液，添加於酸中使其成為酸性，再加入酮系溶劑使酮系溶劑濃度為超過 8 w t % 而未達 2 2 w t %，及溫度為 5 8 ~ 7 2 ℃ 的範圍下進行 1 0 分鐘至 2 4 小時晶析步驟者。

9 . 如申請專利範圍第 8 項之製造方法，其中作為酮系溶媒添加丙酮至 1 0 ~ 1 6 % 之濃度，溫度為 6 3 ~ 6 5 ℃ 的範圍下進行 1 5 ~ 2 0 小時的攪拌熟成後凝集結晶者。

1 0 . 一種結晶，其為如申請專利範圍第 9 項之製造方法所得之那替格利尼得結晶，其特徵為結晶之平均長徑為 1 m m 以上，平均短徑為 0 . 1 m m 以上。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂